

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Jelena Gulišija

**Medikamentozno liječenje izvanmaternične
trudnoće**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ginekologiju i porodništvo KBC Zagreb pod vodstvom mentora prof. dr.sc. Mira Kasuma i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

POPIS OZNAKA I KRATICA

ET - ektopična trudnoća

EP – ectopic pregnancy

β-hCG – beta humani korionski gonadotropin, *prema engl. beta human chorionic gonadotropin*

UZV - ultrazvuk

CD - kolor dopler, *prema engl. color doppler*

MTX - metotreksat

IUD - intrauterini uložak, *prema engl. intrauterine device*

IVF - in vitro fertilizacija

IM - intramuskularno

P4 – progesteron 4, *prema engl. progesterone 4*

JIL - jedinica intenzivnog liječenja

Npr. - na primjer

Tzv. – takozvano

E2 – estradiol

SADRŽAJ

Sažetak.....	V
Summary	VI
1. Uvod	1
2. Klasifikacija izvanmaternične trudnoće	2
3. Patofiziologija izvanmaternične trudnoće	2
4. Rizični faktori za izvanmaterničnu trudnoću	3
5. Klinička slika i simptomi izvanmaternične trudnoće	4
6. Dijagnostika izvanmaternične trudnoće	6
6.1. Anamneza	6
6.2. Klinički pregled.....	6
6.3. Biokemijski parametri	6
6.3.1. Humani korionski gonadotropin.....	7
6.3.2. Progesteron	9
6.4. Ultrazvučna dijagnostika i kolor doppler	10
6.5. Kiretaža	11
6.6. Kuldocenteza	11
7. Liječenje izvanmaternične trudnoće	12
7.1. Medikamentozno liječenje izvanmaternične trudnoće	13
7.2.1. Metotreksat	13

7.2.2. Protokol za liječenje metotreksatom	14
8. Iskustva iz svjetskih centara u liječenju izvanmaternične trudnoće metotreksatom	17
9. Rasprava	33
10. Zaključak.....	41
11. Zahvala.....	44
12. Literatura.....	45
13. Životopis.....	48

Sažetak

Medikamentozno liječenje izvanmaternične trudnoće

Jelena Gulišija

Cilj ove studije bio je prikazati uspješnost i pouzdanost liječenja izvanmaternične trudnoće sa metotreksatom (MTX) koristeći izvješća iz više svjetskih ginekološko-opstetričkih centara. Izvanmaternična trudnoća je svaka trudnoća koja se implantira izvan šupljine maternice. Učestalost izvanmaternične trudnoće je između 0,25-1,4% svih trudnoća. Radi se o ozbiljnom kliničkom problemu koji može rezultirati značajnim maternalnim morbiditetom i mortalitetom. To je po život opasno stanje koje zahtijeva rano otkrivanje i adekvatno liječenje. Izvanmaterničnu trudnoću možemo liječiti kirurški, medikamentozno i ekspektativno. Cilj je izliječiti bolesnicu sa što manje nuspojava i komplikacija i dati što veću šansu za kasniju normalnu uterinu trudnoću, uvijek vodeći računa o omjeru cijene liječenja i učinkovitosti. U oko 25% rano dijagnosticiranih tubarnih trudnoća, nakon probira po određenim kriterijima, možemo primijeniti konzervativno liječenje medikamentima. U medikamentoznom liječenju izvanmaternične trudnoće istraživano je više medikamenata, a najviše se upotrebljava citostatik metotreksat (MTX), sam ili iznimno u kombinaciji s RU 486 (mifepriston). MTX bi trebalo primjenjivati u slučajevima kada je tubarna trudnoća u promjeru manja od 4 centimetra, u slučajevima kada se klinički ne osjeća bolnost, u situacijama kod bolesnica koje su više puta operirane (opasnost od priraslica!), kada u ultrazvučnoj obradi kod niskog, a naročito oscilirajućeg beta humanog korionskog gonadotropina (β -hCG) ne možemo locirati trudnoću (trudnoća nepoznate lokalizacije). Uspješnost liječenja je to veća što je β -hCG vrijednost na početku bila niža, kod razina većih od 1000-1500 IU/l na početku treba dobro promisliti hoćemo li uopće primijeniti MTX. Uspješnost je oko 88-93% za tubarne trudnoće bez ploda, a 70-80% za one sa živim plodom i visokim β -hCG-om. Primjenjuje se i kod perzistentnog trofoblasta nakon kirurškog liječenja. Nakon primjene MTX-a potreban je trajni nadzor bolesnice uz određivanje serumskog β -hCG-a i P4 kao i praćenje mogućih nuspojava od strane MTX-a.

Ključne riječi: izvanmaternična trudnoća, metotreksat, medikamentozno liječenje, β -humani korionski gonadotropin

Summary

Medical treatment of ectopic pregnancy

Jelena Gulišija

The aim of this study was to discuss medical treatment of ectopic pregnancy (EP) focusing on methotrexate (MTX), by using reports from gynecological and obstetric centers. EP is every pregnancy located outside uterine cavity. The frequency of EP is between 0.25 to 1.4% of all pregnancies. It is a serious clinical problem that can result in significant maternal morbidity and mortality. This is life-threatening condition that requires early detection and adequate treatment. EP can be managed surgically, medically and expectantly. The aim is to cure the patient with as few side effect and complications as possible and give the patient a chance for future natural uterine pregnancy, always taking into account the ratio of treatment cost and efficiency. In about 25% of early diagnosed tubal pregnancies, after screening by specific criteria, conservative medical treatment is applied. In the medical treatment of EP the most used drug is the cytostatic MTX, alone or, exceptionally, in combination with mifepristone. Indication for medical treatment with MTX are: tubal pregnancy in diameter less then 4 centimeters, in case when patient do not feel any pain, in situation where patient underwent any abdominal surgery (possible adhesions) and if it is not possible to detect pregnancy with low or oscillating beta human chorionic gonadotropin (β -hCG)-levels by ultrasound. The efficacy of the treatment is greater as the initial β -hCG-level was lower, at the initial β -hCG level of 1000-1500 IU/l we should think twice in order to use MTX. The successs is around 88-93% for tubal anembryonic pregnancy, and 70-80% for embryonic pregnancy and high β -hCG-level. It can be also given in cases of persistent trophoblast after surgical treatment. After administration of MTX, permanent monitoring of patient is required, consisting of serum β -hCG and progesterone (P4) determination as well as monitoring of possible side effect caused by MTX.

Key words: ectopic pregnancy, methotrexate, medical treatment, β -human chorionic gonadotropin

1. Uvod

Izvanmaternična trudnoća je svaka trudnoća koja se implantirala izvan šupljine maternice, dok pojam ektopična trudnoća (ET) je širi, on obuhvaća sve trudnoće kojima se implantacija dogodila izvan fiziološkog mjesta implantacije i uključuje, osim svih izvanmaterničnih lokacija, i lokacije unutar same maternice, odnosno intersticijske i cervikalne trudnoće. Prevalencija ET-e u kontinuiranom je porastu unatrag nekoliko posljednjih desetljeća te se smatra da je danas dostigla plato, međutim incidencija ET-e raste s dobi žene te iznosi 0,3% kod žena u dobi 15-19 godina do 1% između žena u dobi 35-44 godine (Hoover et al, 2010). Predstavlja vrlo ozbiljan klinički problem koji zahtijeva promptnu, što raniju dijagnozu i adekvatni medicinski tretman. Neliječena, nerijetko može dovesti do teškog intraabdominalnog krvarenja i ugrožavanja života bolesnice. Danas na raspolaganju postoje tri načina liječenja: kirurško, medikamentozno i ekspektativno (Mol et al, 2008). Cilj je izliječiti bolesnicu sa što manje nuspojava i pružiti što više mogućnosti za kasniju normalnu intrauterinu trudnoću. Kod medikamentoznog liječenja danas je u upotrebi citostatik metotreksat (MTX) koji se može primijeniti na više načina. MTX bi trebalo primjenjivati u onim slučajevima kada je tubarna trudnoća u promjeru manja od 4 centimetra, u slučajevima kada se klinički ne osjeća bolnost, u situacijama kod bolesnica koje su ranije više puta operirane (opasnost od priraslica!), kada u ultrazvučnoj obradi kod niske, a naročito oscilirajuće razine β -korionskog gonadotropina (β -hCG) ne možemo locirati trudnoću (trudnoća nepoznate lokalizacije). Jedan od glavnih kriterija koji se uzima u obzir kada se odlučuje o terapiji, a isto tako koji govori o mogućem uspjehu liječenja je početna izmjerena vrijednost β -hCG-a i vrijedi pravilo da će ishod liječenja biti to bolji što je početna razina β -hCG-a bila niža (kod početne razine β -hCG-a veće od 1000-1500 IU/l treba dobro promisliti

hoće li se uopće primijeniti MTX). Odabir bolesnica i način praćenja je gotovo u cijelosti etabliran i ujednačen kod većine svjetskih centara, ali još uvijek postoje i neki prijevori koji zahtijevaju daljnje istraživanje i evaluaciju.

2. Klasifikacija izvanmaternične trudnoće

Izvanmaternična trudnoća se javlja u 0,25-1,4% svih trudnoća. Kod žena u Europskoj uniji u 95-97% slučajeva smještena je u jajovodu. Što se tiče same lokalizacije unutar jajovoda, 42% se nalazi u ampularnom dijelu jajovoda, 28% u istmičkom dijelu jajovoda, 13% u intersticiju, a 7% slučajeva u području fimbrija jajovoda. Druge lokalizacije na kojima se također može dogoditi implantacija su: jajnik (0,15%), abdomen (1,4%) i vrat maternice (0,15%) . Rijetke lokacije su plika lata i rudimentarni rog uterusa. Češća je s desne strane. Poseban je pojam heterotopična trudnoća, odnosno postojanje istovremene intrauterine i tubarne trudnoće koja se javlja jednom na 30000 poroda (Sperof et al, 1999).

3. Patofiziologija izvanmaternične trudnoće

Jajna stanica ovulacijom izlazi iz jajnika u trbušnu šupljinu gdje je fimbrije jajovoda uvedu u jajovod. Oplođna jajna stanica odvija se u jajovodu. Oplođena jajna stanica (zametak) putuje prema maternici i dobiva sposobnost implantacije u vrijeme kada doputuje u maternicu gdje se implantira u endometrij. U slučaju poremećaja bilo kojeg dijela prijenosa jajne stanice, prije ili nakon oplodnje, može doći do implantacije zametka na krivom mjestu, a daleko najčešće u jajovodu. U to patološko zbivanje svi čimbenici koji sudjeluju u mehanizmu transporta zametka kroz jajovod mogu biti uključeni (Sivalingam et al, 2012). Transport kroz jajovod je pod utjecajem hormona jajnika. Estrogeni povisuju kontrakcije, a progesteron 4 (P4) smanjuje tu aktivnost i mijenja lokalnu sekreciju prostaglandina. Treperenje cilija (30%

tubarnog epitela) ima važnu ulogu u transportu zametka. Svaki uzrok koji izaziva smanjenje cilija ili njihovu poremećenu funkciju može usporiti transport zametka (imobilne cilije kod Kartagenerova sindroma). Nakon infekcije i upale tube dolazi do poremećaja tubarne arhitekture sa nastajanjem intraluminalnih priraslica. Salpingoskopijom je utvrđeno da nakon upale jajovoda dolazi do decilijacije i intraluminalnih priraslica što je najčešće povezano s klamidijskom infekcijom. Poremećaj u adrenergičkoj inervaciji miosalpinksa može utjecati na transport zametka i dovesti do implantacije na pogrešnom mjestu. U patofiziologiji izvanmaternične trudnoće značajne su i kromosomske abnormalnosti koje uzrokuju poremećenu kvalitetu zametka što može dovesti do implantacije u jajovod iako je jajovod morfološki i funkcijski uredan. Predisponirajući čimbenici su i kasna ovulacija kao i slaba funkcija žutog tijela.

4. Rizični faktori za izvanmaterničnu trudnoću

Iako se kod žena s izvanmaterničnom trudnoćom često ne može identificirati uzročni faktor, mnoge su studije pokazale da svjesnost o izvanmaterničnoj trudnoći i poznavanje uzročnih faktora može pomoći u postavljanju dijagnoze. Većina rizičnih faktora je povezana s prethodnim oštećenjem tube (Silvaligam et al, 2012). Ovi faktori uključuju prethodnu zdjeličnu ili abdominalnu kirurgiju i zdjeličnu infekciju. Od žena koje su preboljele zdjeličnu upalnu bolest u 5-8% slučajeva kasnije će nastati tubarna trudnoća. Chlamydia trachomatis je povezana s 30-50% izvanmaterničnih trudnoća. Chlamydia trachomatis izaziva subkliničke salpingitise i oštećuje endosalpinks. Osim klamidije česti su uzročnici gonoreja, esherichia, anaerobi. Nakon makrokirurškog zahvata trećina žena će ponoviti tubarnu trudnoću, a trećina će ih ostati neplodno. Mikrokirurškim zahvatima i konzervativnom kirurgijom smanjila se učestalost ponovne tubarne trudnoće na 12-20%. Mikrokirurške rekonstruktivne

salpingoplastike važan su rizični čimbenik za izvanmaterničnu trudnoću. IVF postupak povezan je s 2-5% izvanmaterničnih trudnoća, a može biti i veći postotak ako postoji neka patologija tuba. Intrauterini uložak (IUD) može nakon nekog vremena dovesti do decilijacije tubarnog epitela ili se IUD uključuje u poremećaj prostaglandina i transport jajašca. Čini se da je IUD povezan s većom učestalošću ovarijske trudnoće (Melcer et al, 2015). Hormonska progesteronska kontracepcija utječe na decilijaciju tubarnog epitela. Na pojavu izvanmaternične trudnoće utječe i dob majke kao i rani početak spolnog života i broj partnera. Razne kongenitalne abnormalnosti, divertikuli tube, miomi, subfertilno sjeme, endometrioza, pušenje mogu također dovesti do izvanmaternične trudnoće. Međutim, u više od polovine žena kod kojih je dijagnosticirana izvanmaternična trudnoća ne mogu se utvrditi poznati rizični faktori (Murray et al, 2005).

5. Klinička slika i simptomi izvanmaternične trudnoće

Izvanmaternična trudnoća se može prezentirati s velikom raznolikošću simptoma što nerijetko može zvesti kliničara i dovesti do dijagnostičkih pogrešaka. Smatra se da korištenje isključivo kliničkih značajki dovodi do točne dijagnoze u samo do 50% slučajeva uz prisutne rizične faktore (Loseau et al, 2005). Zato dijagnostiku dopunjujemo biomarkerima rane trudnoće, ultrazvučnim (UZV) pregledima kao i kliničkim praćenjem bolesnice. Izvanmaternična trudnoća će imati različite znakove ovisno o tome radi li se o akutnom obliku ili se prezentira kao subakutno stanje. Akutno stanje dolazi pod slikom akutnog abdomena. Zbog rupture stijenke jajovoda bolesnice se tuže na bolove u trbuhu, ramenima, ispod dijafragme, trbušna stjenka pri pregledu je tvrda, napeta. Bimanualnim pregledom se utvrdi izbočenost stražnjeg forniksa zbog kolekcije krvi (krik Douglasi) i bolnost porcije cerviksa pri pomicanju. Nerijetko su i u hemoragičnom šoku što se prezentira

kardiovaskularnim kolapsom i tada jedino i ispravno rješenje je hitna laparoskopija ili laparotomija i kirurško rješavanje rupturirane izvanmaternične trudnoće uz rješavanje hemoragičnog šoka davanjem krvi i krvnih pripravaka i kristaloida. Kod tubarnog abortusa postoje četiri vrste ograničenih hematoma: periovaralni, hematosalpinks, peritubarni hematoma te retro ili anteuterina hematocela.

Subakutni oblik tubarne trudnoće je značajno češći i javlja se u 75-80% slučajeva. Najčešća gestacijska dob pri dijagnozi izvanmaternične trudnoće je 6-10 tjedana (Murray et al, 2005). Raznolikošću simptoma imitira brojne poremećaje i abnormalnosti rane trudnoće. Najčešće postoji unilateralna bol, amenoreja i oskudno krvarenje u rodnici. Pregledom se utvrđuje osjetljivost cerviksa, znaci iritacije peritoneuma i osjetljivost forniksa vagine. U nekim slučajevima vrlo rane tubarne trudnoće, kod koje je plod još živ i produkcija hormona visoka i odgovara trajanju amenoreje, privremeno nema bolova i krvarenja u rodnici. Jedini znak trudnoće može biti tek kratkotrajni izostanak menstruacije, kao što i anembrijska rana izvanmaternična trudnoća može biti asimptomatska. Krvarenje iz uterusa kod tubarne trudnoće ne javlja se redovito kao popratna pojava, već kod nižih vrijednosti P4. U dijagnostici koristimo se UZV pregledom, kolor doplerom (CD) i serijskim određivanjem β -hCG-a. Cervikalna trudnoća stvara simptome prijetećeg ili inkompletnog pobačaja. Cerviks tada bude djelomično otvoren, balonasto proširen, često veći od uterusa. Abdominalna trudnoća stvara velike dijagnostičke teškoće, osjetljiva otekline je izvan uterusa, postoji osjetljivost trbušne stijenke, vrlo često uz nespecifične intestinalne smetnje.

Najčešći simptom izvanmaternične trudnoće je bol u donjem dijelu trbuha. Bol nastaje zbog rastezanja tube i peritoneuma te razdvajanja tubarnih slojeva hematomom. Posebno jaka bolnost uz nadražaj peritoneuma je obično znak rupture tube i ubrzo može prijeći u

hemoragični šok. Kod bolova u ramenima i u području dijafragme također moramo misliti na abdominalno krvarenje i podražaj frenikusa. Bol može biti difuzna i obostrana, ali je češća na strani rupturirane tube. Krvarenje iz uterusa kod tubarne trudnoće ne javlja se redovito kao popratna pojava, već kod nižih vrijednosti P4. Krvarenje je najčešće oskudno, tamnije i drugačije od menstrualne krvi, a nastaje zbog djelomičnog ljuštenja endometrija koji se decidualno promijenio. Samo tubarna trudnoća sa živim plodom i visokim β -hCG-om nema vaginalnog krvarenja. Diferencijalno-dijagnostički treba razlikovati izvanmaterničnu trudnoću od normalne trudnoće, rupture ili torzije adneksa, spontanog pobačaja, krvarenja iz žutog tijela, apendicitisa, salpingitisa, endometrioze, patologije crijeva.

6. Dijagnostika izvanmaternične trudnoće

6.1. Anamneza

Detaljno se orijentirati o broju poroda, pobačaja, eventualnim izvanmaterničnim trudnoćama, terminu zadnje menstruacije, boli u trbuhu i vaginalnom krvarenju.

6.2. Klinički pregled

Nakon općeg pregleda bolesnice treba napraviti ginekološki pregled koji uključuje ginekološki pregled u spekulima i bimanualni pregled.

6.3. Biokemijski parametri

Najvažniji biokemijski marker trudnoće je β -hCG. Vrlo je koristan i nivo P4, ali njega više koristimo kao pomoćni marker koji nam pomaže u praćenju učinkovitosti liječenja.

6.3.1. Humani korionski gonadotropin

HCG je glikoprotein koji se sastoji od dvije podjedinice - α i β koje se udružuju u intaktnu molekulu hormona, a javlja se nakon implantacije i doticaja s majčinom krvi, korelira s tjednima trudnoće, ali nije prvi hormon trofoblasta (early pregnancy faktor, SP1), maksimalna koncentracija kod trudnoće je od 7-8 tjedana, prije toga raste, a kasnije pada. Luče ga korionske resice posteljice. Kod izvanmaternične trudnoće bitno je istaknuti da su koncentracije hCG-a najčešće niže u odnosu na pravilnu intrauterinu trudnoću te da serijskim praćenjem osciliraju ili fluktuiraju, dakle vrijednosti odstupaju od pravilne trudnoće. Održava žuto tijelo tijekom trudnoće, a također služi za proizvodnju steroida. Budući da ga izlučuje posteljica nalazi se samo u krvi trudnih žena. Služi za ranu dijagnozu i praćenje trudnoće. Mjerenje koncentracije hCG-a u uzorku krvi u 95% slučajeva daje dijagnozu trudnoće već nakon tjedan dana od oplodnje. U ranoj trudnoći slobodna β -podjedinica se proizvodi s intaktnom (cijelom) molekulom hCG-a, dok u kasnijoj trudnoći slobodna podjedinica dominira. Od 16. do 18. tjedna trudnoće važna je razina u izračunu testa probiranja za Down sindrom. Razina hCG-a koristi se i u onkologiji za praćenje seminoma, teratoma, koriokarcinoma. Ovaj test koristan je za detekciju i praćenje hCG-a kojeg proizvode tumorske stanice ovarijskog, placentarnog ili testikularnog podrijetla. Referentne vrijednosti kod muškaraca i negravidnih žena iznose <5 IU/l. Povišene vrijednosti hCG-a nalazimo u serumu trudnica, trofoblastičnim tumorima i kod tumora zametnih stanica. Povišene vrijednosti kod trudnica upućuju na višestruku trudnoću. Snižene vrijednosti upućuju na prijeteci pobačaj, ET-u, gestozu ili intrauterinu smrt.

Kod izvanmaternične trudnoće koja i je najčešće anembrijska, razina β -hCG-a je značajno niža od one u normalnoj trudnoći. Samo tubarna trudnoća sa živim plodom (5-10%) slučajeva

imat će normalnu razinu β -hCG. Kod izvanmaternične trudnoće nema pravilnog porasta β -hCG-a, štoviše čest je plato ili pad njegove razine. Ako je dvodnevni porast β -hCG-a manji od 50% ili ako imamo plato, možemo biti sigurni da se ne radi o urednoj intrauterinoj trudnoći. Stoga se serijsko određivanje β -hCG-a (svaka dva dana) smatra najpouzdanijim biokemijskim biljekom za razlikovanje normalne i abnormalne trudnoće. Ograničenje tog testa je što ne diferencira nenormalnu intrauterinu trudnoću od izvanmaternične trudnoće. Niska i izrazito niska razina serumskog β -hCG-a ne isključuje mogućnost rupture tube (Murray et al, 2005). Razina β -hCG-a koristi se kod praćenja ekspektativnog liječenja tubarne trudnoće kao i nakon medikamentoznog liječenja.

Prosječna vrijednost β -hCG-a prema broju dana nakon ovulacije:

14.dan: prosječna vrijednost 48

15.dan: prosječna vrijednost 59

16.dan: prosječna vrijednost 95

17.dan: prosječna vrijednost 132

18.dan: prosječna vrijednost 292

19. dan: prosječna vrijednost 303

20. dan: prosječna vrijednost 522

21. dan: prosječna vrijednost 1061

22. dan: prosječna vrijednost 1287

23. dan: prosječna vrijednost 2034

24. dan: prosječna vrijednost 2637

Prosječna vrijednost β -hCG po tjednima trudnoće u IU/l

3. tjedan: 5-50

4. tjedan: 13-426

5. tjedan: 19-7340

6. tjedan: 1080-56500

7. i 8. tjedan: 7650-229000

Od 9. do 12. tjedna: 25700-288000

Od 13. do 16. tjedna : 13300-254000

Od 17. do 24. tjedna : 4060-165400

Od 25. do 40. tjedna: 3640-117000

6.3.2. Progesteron

P4 je steroidni hormon koji sudjeluje u menstrualnom ciklusu, održavanju trudnoće i embriogeneze čovjeka i drugih vrsta sisavaca. Sastoji se od četiri međusobno kondenzirana ciklička ugljikovodika. Sadrži ketonsku funkcijsku grupu, kao i dvije metilne grane. Poput svih steroidnih hormona, hidrofoban je.

Određivanje P4 u serumu također je pouzdan biljeg pomoću kojeg možemo razlikovati normalnu i patološku trudnoću. Vrijednosti P4 ispod 50 nmol/l ukazuju na veliku mogućnost tubarne trudnoće. P4 u krvi ispod 20 nmol/l uvijek govori za neživotni plod bez obzira na

lokaciju. U izvanmaterničnoj trudnoći nalazimo i niske razine estradiola (E2) (ispod 500 pg/ml). Vrijednosti P4 i E2 bit će normalne u tubarnoj trudnoći sa živim plodom. Razina P4 ima značaj kod praćenja stanja pacijentica nakon ekspektativnog i medikamentnog liječenja tubarne trudnoće. On značajnije i brže opada do niskih vrijednosti (<5 nmol/l) kod uspješnog liječenja.

Dakle, kod izvanmaternične trudnoće vrijednosti P4 i E2 su konsektivno niže korelativno s hCG-om. Ipak, glavni i pouzdaniji pokazatelj regresije bolesti kod medikamentoznog i ekspektativnog vođenja je β -hCG, a ne P4 i E2.

6.4. Ultrazvučna dijagnostika i kolor doppler

Transvaginalni UZV i CD su uz β -hCG najpouzdanije dijagnostičke metode za dijagnosticiranje tubarne trudnoće. U ranoj fazi tubarne trudnoće UZV postavljanje dijagnoze može biti otežano i nesigurno. Tu nam pomaže CD koji otkriva vaskularizaciju što opet nije dokaz izvanmaternične trudnoće, već je dokaz nazočnost gestacijske vreće, a naročito ako je uz gestacijsku vidljiva i žumanjčana vreća. Ako se radi o živom plodu u tubi tada će i UZV dijagnoza biti sigurna i pouzdana. Dvije trećine tubarnih trudnoća imaju razinu β -hCG-a iznad 2500 IU/l i tada se trebaju prikazati ultrazvukom. Za očekivati je da će dobar i iskusan kliničar s dobrim aparatom vidjeti trudnoću već kod vrijednosti hCG-a višim od 700-800 IU/l. U sredini 6. tjedna trudnoće uz β -hCG koji je veći od 2500 IU/l mora se prikazati gestacijska vreća ako igdje postoji. Ponekad se u uterusu UZV-om vidi odvojena decidua kod izvanmaternične trudnoće. To je pseudogestacijska vreća koja može prilično vjerno imitirati gestacijsku vreću. Pseudogestacijska vreća na UZV pregledu ima nepravilan oblik s ili bez hiperehogenih odjeka unutar sebe (ugrušci), obruč mu je "single layer", smješten je centralno unutar materništa, dok je prava gestacijska vreća u ranom stadiju smještena unutar materništa

ekscentrično tj. lateralno jer je na stijenku implantirana, a obruč je "double layer". UZV je nezamjenjiv u dijagnozi abdominalne i cervikalne trudnoće. Treba imati na umu da UZV prikazana gestacijska vreća u uterusu ne isključuje i istovremeno postojanje tubarne trudnoće, tzv. heterotopična trudnoća. UZV ima vrijednost kod dokazivanja slobodne tekućine u Duglasovom prostoru.

6.5. Kiretaža

Kiretaža maternice je invazivna metoda i radi se samo u nejasnim slučajevima. Najčešće su to trudnoće s niskim β -hCG-om, a UZV pregledom se ne može pouzdano postaviti dijagnoza. Ako nakon kiretaže ex tempore patohistološkom analizom utvrdimo trofoblast najvjerojatnije se radi o poremećenoj intrauterinoj trudnoći, ali ako dobijemo nalaz decidue ili sekrecijskog endometrija ili proliferacijskog još uvijek nismo sigurni jer može biti da je žena već pobacila intrauterinu trudnoću ili pak da se radi o izvanmaterničnoj trudnoći. Korionske resice su potvrda intrauterine trudnoće, a decidua i Arias-Stella reakcije endometrija sumnjive su na izvanmaterničnu trudnoću.

6.6. Kuldocenteza

Kuldocenteza je metoda koja se ranije koristila i bila je glavno dijagnostičko sredstvo za izvanmaterničnu trudnoću. Kod ginekološkog pregleda iglom se kroz stražnji forniks vagine uđe u Duglasov prostor i aspirira tekućina. Dobivena zgrušana krv smatra se pozitivnim testom (85% pouzdanosti). Samo 10-20% nalaza kuldocenteze će biti negativno i tada se punkcijom dobije serozna tekućina. U današnje doba kuldocentezu je zamijenila laparoskopija.

7. Liječenje izvanmaternične trudnoće

Izvanmaterničnu trudnoću možemo liječiti kirurški, medikamentozno i ekspektativno. Ako se radi o rupturiranoj tubi tada nemamo izbora i pristup je kirurški (laparoskopija ili laparotomija). U ostalim slučajevima izbor ovisi o reprodukcijskim željama bolesnice i o njenoj životnoj dobi.

Jedan dio izvanmaterničnih trudnoća neće napredovati do rupture tube već će imati kroničan tijek (10-20%) tijekom kojega će doći do spontane rezolucije. Postupak je bolesnicama potrebno detaljno razjasniti i uključiti samo one koje smo odabrali po prihvaćenim kriterijima. Potreban je trajni nadzor kliničkog stanja što zahtijeva hospitalizaciju ili vezu s ginekologom "on call" tako da se uvijek u slučaju pogoršanja može primijeniti aktivniji pristup, UZV pregledi i kontrola razine β -hCG-a. To se može primijeniti samo u ustanovi koja ima mogućnost hitne kirurške intervencije.

Kriteriji za takav postupak su:

β -hCG manji od 1500 IU/l

serijski β -hCG-pad ili plato

sigurna dijagnoza tubarne trudnoće

nema znakova rupture tube

tubarna trudnoća manja od 3,5 cm

Bolesnice moraju biti hospitalizirane. Tim načinom liječenja kod 75% odabranih slučajeva možemo izbjeći operaciju.

7.1. Medikamentozno liječenje izvanmaternične trudnoće

U medikamentoznom liječenju tubarne trudnoće koriste se MTX, mifepriston, hiperosmolarna glukoza (50%), natrijev klorid, prostaglandin F2 alfa, estradiol i trihosanhtin (Kasum et al, 2012).

Najčešće korišteni lijek za liječenje izvanmaterične trudnoće je MTX.

7.2.1. Metotreksat

7.2.1.1. Opće karakteristike

MTX je sintetiziran 1947.godine. MTX je antimetabolit - analog folne kiseline s citostatičkim osobinama. Specifičan je za S-fazu staničnog ciklusa. Djeluje tako da kompetitivno inhibira enzim dihidrofolat reduktazu koji katalizira pretvorbu dihidrofolne u tetrahidrofolnu kiselinu. Aktivirani reducirani folati važni su za metabolizam monokarbonskih radikala i za sintezu pirimidinskih baza, purina i aminokiselina. Zbog unutarstaničnog gubitka tetrafolne kiseline i aktiviranih reduciranih folata, MTX izaziva inhibiciju sinteze DNK-a, RNK-a i proteina. Metabolizira se u manje aktivni hidroksilirani metabolit, a obje molekule u stanicama prelaze u derivate poliglutamata i tamo se zadržavaju dulje vrijeme. Citotoksični učinci MTX-a koreliraju in vitro s inhibicijom sinteze DNK-a. Pritom je rast stanica koje brzo proliferiraju, npr. zloćudnih stanica, stanica koštane srži, fetalnih stanica, te epitela kože, sluznice usta i crijeva, pogođen više nego rast većine normalnih tkiva. Djelovanje MTX-a može se inhibirati folnom kiselinom (leukovorin).

Nuspojave MTX-a uključuju supresiju koštane moždine, oštećenje jetre, osip, alopeciju, stomatitis, mučninu, povraćanje i proljev.

Kao antidot za smanjenje nuspojava daje se leukovorin u dozi 0,1 mg/kg.

U kliničku praksu uveden je 1953. u SAD-u najprije za liječenje malignih bolesti i reumatoidnog artritisa, a potom i za liječenje izvanmaternične trudnoće uvodi se u kliničku praksu 1990 (Tong et al, 2014). Može ga se primijeniti pod kontrolom UZV-a lokalno u tubarnu trudnoću ili sistemski.

7.2.2. Protokol za liječenje metotreksatom

Odabir bolesnica po kriterijima za liječenje s MTX-om

Primjena MTX-a

Praćenje učinka liječenja i nuspojava

7.2.2.1. Kriteriji za odabir bolesnica za liječenje izvanmaternične trudnoće metotreksatom:

Zdrava bolesnica, hemodinamski stabilna

Isključena intrauterina trudnoća

Tubarna trudnoća manja od 4 cm (najduži promjer)

Nema znakova rupture tube

Razina β hCG manja od 5000 IU/l

Razina progesterona u serumu manja od 40/nmol/l

Danas neki autori proširuju te indikacije pa β -hCG iznad 10000 IU/l i i živ plod nisu kontraindikacije.

7.2.2.2. Primjena metotreksata

MTX se primjenjuje: sistemski intramuskularno (IM) ili lokalno (rijetko). Sistemski se primjenjuje kao jednostruka doza (50 mg/m^2 tjelesne površine ili 1 mg/kg tjelesne mase) uz eventualnu ponovljenu dozu ako za 7 dana nije došlo do pada β -hCG-a većeg za 15% od početne vrijednosti. Drugi način je da se od početka liječenja planira primjena MTX-a u 4 odvojene doze na dan 0, 2, 4, 6 uz dodatak leukovorina $0,1 \text{ mg/kg}$ na dan 1, 3, 5, 7 od početka liječenja.

7.2.2.3. Praćenje učinka liječenja i nuspojava

Određivanje serumske razine β -hCG-a 7.dan od primijenjene terapije (može i ranije)

UZV praćenje bolesnice

Kontrola laboratorijskih parametara (kompletna krvna slika s trombocitima, jetreni testovi, bubrežni testovi)

Kliničko praćenje stanja bolesnice

Nakon jedne doze MTX-a primijenjenog sistemski očekujemo kod uspješnih postupaka pad serumskog β hCG-a nakon 7 dana. Nakon takvog tretmana razina β -hCG-a će sporo padati i negativizaciju β -hCG-a možemo očekivati tek za 4-6 tjedana. Bolesnicu otpuštamo tek kad je razina β -hCG-a u trajnom opadanju, a razina P4 ispod $10\text{-}15 \text{ nmol/l}$.

Kod medikamentoznog liječenja izvanmaternične trudnoće i njenih dodatnih kontrola treba uvijek misliti na:

Rizik za rupturu tube 5%

Rizik za rupturu tube kod β -hCG <10000 IU/l iznosi 10%

Ako je tubarna trudnoća u istmusu ili intersticiju rizik za rupturu tube je veći i kod nižeg β -hCG-a

UZV nalaz može perzistirati i nekoliko mjeseci nakon negativizacije β -hCG-a

Dati anti D-serum ako je bolesnica Rh negativna

Voditi računa o nuspojavama MTX-a

Kod ponovljenih doza dati leukovorin 0,1 mg/kg-smanjuje toksičnost MTX

8. Iskustva iz svjetskih centara u liječenju izvanmaternične trudnoće metotreksatom

U recentnoj literaturi postoje mnogobrojni izvještaji o upotrebi MTX za liječenje izvanmaternične trudnoće, samog ili u kombinaciji s drugim lijekovima, kao i usporedbe s ekspektativnim i kirurškim načinom liječenja.

Gervaise A i suradnici (Gervaise et al, 2003), proveli su prospektivnu nerandomiziranu studiju gdje su uspoređivali uspješnost liječenja izvanmaternične trudnoće s MTX-om koji je primijenjen lokalno transvaginalno pod kontrolom UZV-a ili sistemski IM. Bolesnice su podijeljene u dvije grupe. Nije bilo statistički značajne razlike u demografskim i opstetričkim karakteristikama. Sistemski IM MTX su dobile 73 bolesnice (50mg/m^2 tjelesne površine), a lokalno je MTX dobilo 47 bolesnica. U grupi bolesnica koje su dobile MTX lokalno β -hCG je bio statistički značajno viši, a nivo P4 nije se statistički razlikovao u te dvije grupe. U prvoj grupi rezultat je bio da je 45 bolesnica izliječeno s MTX-om (71,4%). Jedna doza MTX-a primijenjena je kod 41 bolesnice od 63 (65,1%). Dvanaest bolesnica od 63 (19%) dobilo je drugu dozu MTX-a. Tretman je bio uspješan kod 4 bolesnice koje su dobile ponovljenu dozu MTX-a. Ostalih 8 je podvrgnuto laparoskopiji. 10 bolesnica je nakon prve doze MTX-a podvrgnuto laparoskopiji. Uspješnost u grupi bolesnica koje su dobile MTX lokalno je bila 43 od 47 bolesnica (91,5%). Jedna doza je primijenjena kod 39 bolesnica od 47 (83%), a ponovljena kod 8 bolesnica. Pet od 47 (10,6%) dobilo je drugu dozu MTX-a, uspješnost je bila kod 4 bolesnice koje su dobile drugu dozu MTX-a. Tri bolesnice su podvrgnute laparoskopiji nakon prve injekcije i jedna nakon druge doze MTX-a. Razlika u uspješnosti između MTX-a primijenjenog IM ili lokalno bila je statistički značajna, bolji rezultat bio je u grupi bolesnica koje su MTX dobile lokalno.

Barnhardt KT i suradnici (Barnhardt et al, 2003) u svojoj meta-analizi donose i protokol za liječenje izvanmaternične trudnoće sa jednostrukom i višekratnim dozama MTX-a. Obradili su 20 studija sa jednostrukom dozom i 6 studija sa ponavljanim dozama i zaključili da je kod jednostruke doze uspješnost bila 88%, a kod ponavljanih doza uspješnost izlječenja je bila 93%. Kod jednostruke doze davali su 50 mg MTX-a/m² tjelesne površine, a kod višekratnih doza davali su 1 mg/kg MTX-a IM sa 0,1 mg leukovorina alternativno svaki drugi dan do 4 doze. Kod jednostruke doze doza se ponavljala ako se razina β -hCG-a nije smanjila za više od 15% od početne vrijednosti između 4. i 7. dana. Kod višekratnih doza ponavljali su davanje ako MTX nije opadao za 15% sa svakim mjerenjem.

Rosenberg P i suradnici (Rosenberg et al, 2003) proveli su randomizirano kliničko istraživanje MTX-a u kombinaciji s mifepristonom. Jedna grupa bolesnica dobila je MTX s mifepristonom, a druga grupa bolesnica dobila je MTX i placebo. Randomizirano je 212 bolesnica s izvanmaterničnom trudnoćom. Nije bilo statistički značajne razlike u uspješnosti liječenja između te dvije grupe bolesnica (79,6%, 90/113) u grupi MTX + mifepriston, u usporedbi s 74,2% (72/97) u grupi MTX + placebo. Oni su zapazili jednu kvantitativnu interakciju između nivoa P4 i efekta tretmana. Kada je nivo P4 bio ≥ 10 ng/l efikasnost kombinacije mifepriston + MTX je bila značajno veća nego kombinacija MTX i placebo (83,3%, uspješnost 15/18 u grupi MTX + mifepriston, nasuprot 38,5% u grupi MTX + placebo). Autori zaključuju da nema značajne razlike u liječenju izvanmaternične trudnoće s MTX-om samim ili u kombinaciji s mifepristonom, ali da bi kombinaciju MTX-a i mifepristona trebalo limitirati na slučajeve s visokim serumskim koncentracijama progesterona.

Murray H i suradnici (Murray et al, 2005) u svom velikom preglednom istraživanju ističu da se uspješno izlječenje izvanmaternične trudnoće može postići sa ponavljanim dozama do 93% (u usporedbi 88% sa jednostrukom dozom). Jedna doza nosi manju učestalost nuspojava, zahtijeva manje intenzivan monitoring, ne zahtijeva dodavanje folne kiseline i uspješna je kod većine žena i ima nižu cijenu. Ali u slučajevima relativnih kontraindikacija kao što je visoki serumski nivo β -hCG-a (≥ 5000 IU/l) i prisustvo fetalne srčane aktivnosti višestruke doze MTX-a trebaju biti razmatrane.

Lozeau AM i suradnici (Loseau et al 2005) naglašavaju važnost dobrog izbora bolesnica za medikamentozno liječenje izvanmaternične trudnoće. Što je niži β -hCG pri početku liječenja to je veći uspjeh medikamentozne terapije. Ističu važnost kriterija Lipscomba GH i suradnika (Lipscomb et al, 1999):

Uspješnost terapije s MTX-om pri različitim bazalnim vrijednostima β -hCG-a:

Inicijalni β -hCG IU/l	Stopa uspješnosti (%)
Manje od 1000	98
1000-1999	93
2000-4999	92
5000-9999	87
10000-14999	82
15000 ili više	68

Kirurška procedura je razmatrana kod bolesnica koje ne ispunjavaju ove kriterije. Bolesnice sa određenim komorbiditetima kao što je bolest jetre sa transaminazama čiji je nivo dvostruko veći od normale, bolest bubrega sa kreatininom većim od 133 $\mu\text{mol/l}$, imunokompromitirane s leukocitima manjim od 1500/ mm^3 , trombociti manji od $100 \times 10^9/\text{l}$ i značajna plućna bolest nisu kandidati za liječenje s MTX-om.

Mol F i suradnici (Mol et al, 2008) napravili su sistematski pregled literature i meta-analizu uspoređujući rezultate kirurškog, medikamentoznog i ekspektativnog načina liječenja bolesnica sa izvanmaterničnom trudnoćom i time pregledno dali dotadašnje spoznaje o metodama koje su prihvaćene kao uobičajena klinička praksa. U istraživanje su uključili samo randomizirane kliničke studije i takvih je bilo 15 studija. Primarni ishod uspješnog tretmana definirali su kao kompletnu eliminaciju trofoblasta nakon što je određena metoda liječenja provedena. Reintervenciju (kiruršku ili medikamentoznu), zbog kliničkih simptoma ili neadekvatnog pada serumske koncentracije $\beta\text{-hCG}$ -a smatrali su kao neuspješnost metode. Sekundarni ishod određivan je u odnosu na perzistentni trofoblast, cijenu metode, buduću fertilitnost, kao i zadovoljstvo bolesnica samom metodom. Sve bolesnice, u razmatranim studijama bile su hemodinamski stabilne, nisu imale kontraindikacije za primjenu MTX-a, veličina izvanmaterničnih trudnoća je bila manja od 3-4 centimetra, gornja granica serumskog $\beta\text{-hCG}$ -a je varirala između 5000 i 15000 IU/l i srčana fetalna aktivnost nije bila prisutna. Istraživanje je pokazalo da je kod hemodinamski stabilnih bolesnica sa malom nerupturiranom tubarnom trudnoćom laparoskopska salpingostomija bila značajno manje uspješna nasuprot otvorenoj kirurgiji u odnosu na perzistentni trofoblast, ali zato jeftinija što se odnosilo prvenstveno na manji broj dana hospitalizacije. Nadalje, zaključili su da je salpingostomija sama bila značajno manje uspješna nego kada je kombinirana sa profilaktičkom jednostrukom dozom MTX-a primijenjenog unutar 24 sata postoperativno za

prevenciju perzistentnog trofoblasta. Dalje su razmatrali sistemsko davanje MTX-a u višestrukoj i jednostrukoj dozi u odnosu na laparoskopsku salpingostomiju. Randomizirali su skupinu bolesnica koje su bile hemodinamski stabilne, nisu imale evidentnog krvarenja i laparoskopski je potvrđena nerupturirana izvanmaternična trudnoća bez fetalne srčane aktivnosti. MTX je davan u dozi 1mg/kg tjelesne mase sistemski na dan 0, 2, 4, 6, alternativno sa folnom kiselinom 0,1 mg/kg oralno 1., 3., 5. i 7. dan terapije. Kod višekratne primjene MTX-a u odnosu na salpingostomiju nije bilo značajnije razlike u uspješnosti, ali su bolesnice pokazale manje zadovoljstvo kod višekratne doze MTX-a. Medikamentozno tretirane bolesnice su imale više ograničenja u fizičkom i socijalnom funkcioniranju, osjećale manje energije i više bola od laparoskopski tretiranih žena. Kasnija fertilnost je utvrđena kod 74/100 žena. Medikamentozno liječenje s MTX-om imalo je u konačnici višu cijenu (računajući konfirmativnu laparoskopiju). Jednokratna doza MTX-a u dozi od 50 mg/m² tjelesne površine u odnosu na laparoskopsku salpingostomiju je bila značajno manje učinkovita. Dvostruko slijepa klinička studija pokazala je manju uspješnost izlječenja kod primjene MTX-a u dozi od 25 mg/m² tjelesne površine u odnosu na dozu od 50 mg/m². Kombinirani rezultat od dviju studija koje su uključivale 262 hemodinamski stabilne bolesnice sa nerupturiranom izvanmaterničnom trudnoćom bez znakova aktivnog krvarenja pokazao je da je rata uspješnosti bila manja sa jednostrukom dozom MTX-a (50mg/m² tjelesne površine) u odnosu na liječenje jednostrukom dozom MTX-a uz dodatak mifepristona. U dvostruko slijepoj kliničkoj studiji uspoređivano je ekspektativno liječenje sa upotrebom MTX-a koji je primijenjen u dozi 25 mg /dan pet dana. Nije nađena signifikantna razlika između ta dva načina liječenja, uz napomenu da je serumski β -hCG bio nizak u obje grupe. U obje grupe 23% bolesnica zahtijevalo je naknadnu kiruršku intervenciju.

Zaključno, autori su se u ovom preglednom članku osvrnuli na relevantnu dnevnu kliničku praksu liječenja izvanmaternične trudnoće. Analizirali su 15 studija koristeći osam različitih usporedbi. Liječenje su podijelili na kirurško, medikamentozno i ekspektativno. Laparoskopija je metoda izbora za kirurški oblik liječenja (znatno manja cijena), iako postoji veća mogućnost perzistentnog trofoblasta kod učinjene salpingostomije što se može prevenirati sa profilaktičkom dozom MTX-a primijenjenom postoperativno. Mjerenje serumskog β -hCG-a postoperativno nameće se kao bolja opcija u odluci primjene MTX-a postoperativno. U ovom istraživanju jedino su bili uključeni radovi gdje je MTX primijenjen sistemski zbog praktičnosti i lakše primjene. U kombinaciji s neinvazivnim metodama dijagnostike sistemski primijenjen MTX pruža opciju za potpuno neinvazivno vođenje određenih skupina bolesnica. Iz dostupnih podataka zaključuju da jedino sistemski MTX u fiksiranoj višestrukoj dozi pokazuje zadovoljavajući uspjeh u odnosu na laparoskopsku salpinostomiju, ali ova metoda ima negativni učinak na bolesnice u odnosu na njihovo zadovoljstvo. Ovaj se način liječenja preporuča samo kod žena koje imaju serumski β -hCG <3000 IU/l. Jednostruka doza MTX-a, u odnosu na laparoskopiju, dolazi u obzir kod žena koje imaju serumski β -hCG <1500. Autori smatraju da imaju premalo podataka o tome da mogu dati konačno mišljenje o jednostrukoj i višestrukoj dozi MTX-a i da su potrebna daljnja istraživanja osobito u odnosu na dodatak mifepristona. Ne daju nikakve jasne zaključke za ekspektativni način liječenja u odnosu na sistemsko liječenje malim dozama MTX-a. Moguće da žene s niskom serumskom koncentracijom β -hCG-a (<1500 IU/l) ne bi uopće trebale biti ničim tretirane. Na kraju autori zaključuju da je laparoskopjska kirurgija najefikasniji način liječenja tubarne trudnoće. Nakon laparoskopjske salpingostomije, postoperativni serumski β -hCG treba biti monitoriran za rano otkrivanje perzistentnog trofoblasta. Sistemsko davanje MTX-a u višestrukoj dozi (1mg/kg, dan 0, 2, 4 i 6), uz profilaktičko davanje folne kiseline

0,1 mg/kg (dan 1, 3, 5 i 7) može, kao metoda, jedino biti preporučeno kod hemodinamski stabilnih žena sa nerupturiranom tubarnom trudnoćom sa serumskom koncentracijom β -hCG <3000 IU/l. Kod žena sa serumskom koncentracijom <1500 IU/l, jednostruka doza MTX (50 mg/m² tjelesne površine ili 1 mg/kg tjelesne mase IM) može biti razmatrana u svrhu liječenja.

Wen-Hsiang S i suradnici (Wen-Hsiang et al, 2008) u svom izvještaju opisuju liječenje ovarijske (rijetko sijelo) izvanmaternične trudnoće kod jedne bolesnice koja je primarno odbila invazivno liječenje. Bolesnica je bila hemodinamski stabilna, β -hCG je bio na dan uključenja terapije 1755 IU/l uz UZV prikaz vrećaste sjene na jajniku i praznog kavuma uteri. Primijenili su režim liječenja s MTX-om u višekratnoj dozi uz dodatak leukovorina. Kontrolni serumski β -hCG je bio u opadanju tek 6. dan od terapije. Bolesnica je desetog dana terapije dobila žestoke abdominalne bolove uz pad hemoglobina i bila podvrgnuta hitnom laparoskopskom zahvatu. Autori zaključuju da je metoda izbora za ovarijsku trudnoću kirurško liječenje.

Yi-Wen C i suradnici (Yi-Wen et al, 2008) u svom izvješću prikazuju neuspješno liječenje s MTX-om bolesnice koja je imala kornualnu ET-u (rijetka lokalizacija). Kontrolni serijski UZV pokazivao je i dalje perzistentnu vrećastu kornualnu tvorbu uz kontinuirano povećanje serumskog β -hCG-a. Bolesnica je podvrgnuta kirurškom liječenju. Uslijedio je brzi oporavak. Pregledom literature i na osnovi vlastitog iskustva autori zaključuju da je metoda izbora kod kornualne trudnoće laparoskopija.

Skubisc MM i suradnici (Skubisc et al, 2011) objavljuju retrospektivnu kohortnu studiju o visini serumskog β -hCG-a između dana 0-4 kao prediktor uspješnog liječenja. Naime, do tada općeprihvaćeni stav je bio da se nivo sermskog β hCG-a određuje sedmi dan od početka terapije. Dodatna doza MTX-a se aplicirala ako nije došlo do pada serumskog β hCG-a za

$\geq 15\%$. Probir bolesnica bio je po uobičajenim standardima (hemodinamski stabilne, UZV dokazana izvanmaternična trudnoća bez prisustva fetalnih srčanih kucajeva, gestacijska vreća manja od 3 centimetra i serumski β -hCG manji od 3000 IU/l). Bolesnice su potom podijeljene u dvije grupe prema tome je li serumski β -hCG raste ili opada između dana 0-4. Od 162 bolesnice liječene od izvanmaternične trudnoće u razdoblju od siječnja 2000. do siječnja 2001. godine, nakon eliminacije po kriterijima studije promatrano je 45 bolesnica. Uspjeh kod jednostruke doze MTX je bio 76% (34/45). Od 11 bolesnica kod kojih tretman nije uspio pet je zahtijevalo kirurški tretman (11%), i 6 (13%) je zahtijevalo dodatnu dozu MTX da bi se postigla rezolucija, ali bez kirurškog tretmana. Kod 73% žena (33/45) zabilježili su pad u serumskoj koncentraciji β -hCG-a između dana 0-4. U prvoj podgrupi 88% žena (29/33) imale su uspješno izlječenje sa jednom dozom MTX-a. U drugoj podgrupi gdje je zabilježen porast serumskog β -hCG-a između dana 0-4 samo 42% (5/12) su imale uspješan ishod. Test promjene serumске koncentracije β -hCG-a ima senzitivnost 85%, specifičnost 64%, pozitivnu prediktivnu vrijednost 88% i negativnu prediktivnu vrijednost 58%. Iz ovog proizlazi da pad u serumskoj koncentraciji β -hCG-a je dobar biomarker test koji ima prediktivnu vrijednost za procjenu uspjeha terapije, dok porast serumskog β -hCG-a je manje značajan za procjenu konačnog ishoda. U zaključku autori iznose da pad u serumskoj koncentraciji β -hCG-a između dana 0-4 je povezan sa 88% vjerojatnosti da će jednokratno davanje MTX-a kod izabраних bolesnica biti uspješno i da će doći do rezolucije izvanmaternične trudnoće. To je rani klinički indikator vjerojatnog uspjeha medicinskog tretmana.

Kasum M i suradnici (Kasum et al, 2012) proveli su retrospektivno istraživanje na Klinici za ženske bolesti i porode KBC Zagreb i analizirali uspješnost i pouzdanost liječenja s MTX-om kroz protokol pojedinačne i dvostruke doze u slučajevima izvanmaternične trudnoće tijekom petogodišnjeg razdoblja. U radu se procjenjivala učinkovitost liječenja 35

izvanmaterničnih trudnoća pomoću MTX-a u odnosu na početne razine β -hCG-a i P4. Uspješno liječenje zabilježeno je kod 32 žene, od kojih 24/25 uz pojedinačnu dozu, a 8/10 uz dvostruku dozu MTX-a. Tri bolesnice od njih 35 su podvrgnute laparoskopiji. Autori zaključuju da su početne vrijednosti β -hCG-a i P4 bile obrnuto proporcionalne s uspješnošću medikamentoznog liječenja u odabranoj skupini hemodinamski stabilnih bolesnica i da su važni prediktori u liječenju izvanmaterične trudnoće pomoću MTX-a.

Papa D i Haritha S (Papa et Haritha, 2012) izvještavaju o bolesnici koja je razvila po život opasne nuspojave nakon liječenja izvanmaternične trudnoće s MTX-om. 25- godišnja žena, prvorotka, do tada potpuno zdrava, zaprima se na hitni prijem zbog bolova u trbuhu i vaginalnog krvarenja unatrag dva dana, bez znakova hemoragičnog šoka. Amenoreja unatrag dva mjeseca. UZV-om i laboratorijski (β -hCG 2851IU/l) je utvrđeno postojanje izvanmaternične trudnoće. Predloženo je ekspektativno liječenje, ali je bolesnica ipak dobila MTX u višekratnim dozama. Dobila je MTX 50 mg IM u dane 1, 3, 5 i 7. Bila je male građe, procijenjene tjelesne težine 40 kg. Za profilaksu dobila je leukovorin 5 mg IM u dane 2, 4, 6, i 8. Nakon 48 sati β -hCG je pao na 567 IU/l. Sedmi dan od početka terapije bolesnica je dobila visoku temperaturu i povraćanje, u početku je tretirana simptomatski. Osmi dan od početka terapije bolesnica je imala ulceracije u ustima i melenu. Tretirana je intravenskim infuzijama i vitaminima i oralno gelom za ispiranje usta, ali nije došlo do poboljšanja. Imala je tamnu pigmentaciju na licu i subkonjunktivalnu hemoragiju. Njeno stanje se i dalje pogoršavalo. Razvila je distenziju abdomena, respiratorne simptome sa padom saturacije na 94%, neutropeniju i trombocitopeniju. Primljena je u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL). Priključena je na respirator, dobila inotropnu terapiju, antibiotike ceftriakson i amikacin, filgastrim 200 μ g subkutano tri dana i leukovorin 4 mg intravenski svakih osam sati, 4 doze trombocita i svježe smrznutu plazmu. Nakon toga polako se počela oporavljati. Broj leukocita

i trombocita počeo je rasti, treći dan ukinuta je inotropna potpora, četvrti dan od prijema je ekstubirana. Iz hemokulture izolirana je *Klebsiela pneumoniae*. Unatoč antibiotskoj terapiji bila je i dalje febrilna te se iz hemokulture izolira *Acinetobacter baumannii* koji nije bio osjetljiv na koje antibiotike. U urinokulturi izolirana je *Candida albicans* osjetljiva na flukonazol koji je i uključen u terapiju. UZV pregledom srca je dokazana reumatska bolest srca sa mitralnom i aortalnom regurgitacijom. Nije bilo tromba ni vegetacije. Uključena je profilaksa infektivnog endokarditisa. 13. dana od primitka u JIL postala je afebrilna i otpušta se iz JIL-a. Tri dana nakon toga otpušta se na kućnu njegu sa serumskim β -hCG-om <1 IU/l. Subkonjunktivalne hemoragije i pigmentacije na licu su još perzistirale.

Autori zaključuju da je široko prihvaćena praksa liječenja izvanmaternične trudnoće s MTX-om kao jednostruka, dvostruka i terapija u više doza i da su izvješća o ozbiljnim komplikacijama vrlo rijetka. Opisana bolesnica razvila je po život opasne komplikacije unatoč tome što je u terapiji dobivala leukovorin. Mogući razlog je veća doza u odnosu na njenu tjelesnu težinu i možda neprepoznavanje minornih nuspojava pored kojih se nastavilo sa terapijom. Navodi se i moguća hipersezivnost na MTX zbog MTHFR 2 mutacije. Drugi mogući razlog je genetski polimorfizam u metaboličkom putu folata koji se odnosi na klirens MTX-a, bubrežnu ekskreciju, stanje hidracije, konkomitantno uzimanje lijekova kao što su trimetoprim i sulfametoksazol ili inhibitori protonske pumpe. MTX klirens je umjereno smanjen kod bolesnika s genskom mutacijom MTHFR 677TT. Veza između 677T i 1298C nosi globalnu toksičnost koja je povezana sa visokim dozama MTX-a. Liječenje toksičnosti MTX-a uključuje visoke doze leukovorina uz ostalu simptomatsku terapiju. Kao strategija za smanjenje nuspojava i njihovo rano prepoznavanje preporučuju protokol SMART (sigurnost MTX terapije preko procjene rizika i toksičnosti) i određivanje plazmatske koncentracije MTX-a. Nivo plazmatske koncentracije može biti pod utjecajem mnogih faktora i zato i male

doze ovog lijeka moraju biti primijenjene s oprezom, a kliničar mora imati na raspolaganju sva potrebna sredstva za rješavanje eventualnih nuspojava.

Westaby D T i suradnici (Westaby et al, 2012) u svom radu bave se ekonomskim aspektom liječenja izvanmaternične trudnoće uz pretpostavku da povećano kliničko iskustvo s MTX-om reducira cijenu liječenja u odnosu na kirurški način liječenja. Autori u studiji zaključuju da je povećana cijena liječenja s MTX-om povezana s terapijskim neuspjehom i posljedično izvedenim kirurškim zahvatom kod bolesnica čiji je serumski nivo β -hCG-a ≥ 1500 IU/l. Da bi se u budućnosti smanjila cijena liječenja s MTX-om potrebno je identificirati klinička stanja i biomarkere koji su prediktori uspješnog liječenja s MTX-om kao i upotreba dodatnih medicinskih tretmana koji reduciraju terapijski neuspjeh.

Van Melo NM i suradnici (Van Melo et al, 2012) proveli su randomiziranu komparativnu studiju o tome treba li liječiti izvanmaterničnu trudnoću ili trudnoću nepoznate lokalizacije s niskom serumskom koncentracijom ili platoon β -hCG-a s MTX-om ili ekspektativno. U istraživanje su uključene 73 žene, od kojih je 41 liječena sa jednostrukom dozom MTX-, a 32 su liječene ekspektativno. Dvije žene su naknadno uključene u ekspektativni način liječenja nakon randomizacije. 31 (76%) žena koje su primile jednu dozu MTX-a i 19 (59%) žena koje su liječene ekspektativno su imale pad serumskog β -hCG-a na nedektabilne vrijednosti nakon inicijalnog tretmana. Kod 9 (23%) žena dodatna doza MTX-a je bila potrebna i kod 9 (28%) žena bilo je potrebno dati MTX nakon početnog ekspektativnog načina liječenja. U MTX grupi jedna žena (2%) je morala biti podvrgnuta kirurškoj intervenciji, a u grupi liječenih ekspektativno 4 žene (13%). Sve su imale abdominalne bolove unutar prvog tjedna liječenja i napravljena je laparaskopska salpingektomija. Pet žena je bilo primljeno na opservaciju zbog abdominalnih bolova, dvije iz grupe liječenih s MTX-om i tri iz grupe ekspektativnog načina

liječenja. Žene iz grupe ekspektativnog načina liječenja češće su imale simptome vaginalnog krvarenja. U grupi žena liječenih sa MTX-om 9 (30%) je imalo mučninu, 5 (16%) je povraćalo, 3 (10%) je imalo proljev, 2 (7%) upalu bukalne sluznice, konjuktivitis 4 (13%) i fotosenzitivnost 2 (7%). U laboratorijskim nalazima kod 7 žena bilježio se blaži porast alanin transferaza do 65 IU/l. U grupi žena liječenih ekspektativno 3 (20%) imalo je mučninu i nikakvih drugih ozbiljnijih komplikacija nije bilo. Autori zaključuju da jednostruka doza MTX-a. nije imala značajno veći uspjeh u liječenju izvanmaternične trudnoće ili trudnoće nepoznata sijela kod niskih serumskih koncentracija β -hCG-a ili platoa. S obzirom da je 59% žena liječenih ekspektativno u usporedbi sa 76% žena koje su primile MTX imalo primarni ishod pad serumskog β -hCG-a na nedektabilne vrijednosti bez bilo kakve druge intervencije, zaključuju da bi to trebala biti metoda izbora i da bi se tako izbjeglo davanje MTX-a i rizik od nuspojava.

Home AW i suradnici (Home et al, 2014), izvještavaju o seriji bolesnica sa ektopičnom netubarnom trudnoćom liječenih sa kombinacijom gefitiniba i MTX-a. Mortalitet od netubarne ET-e je veći nego kod ektopičke tubarne trudnoće. Netubarne ET-e su znatno rjeđe i posljedično tome njihovo optimalno liječenje nije još etablirano. Netubarna ET je u porastu u posljednje vrijeme djelomično u vezi sa porastom broja Carskih rezova i asistirane reproduktivne tehnologije. Netubarna ET je zahtjevnija za liječenje i zato se traže alternativni načini liječenja da bi se izbjeglo kirurško liječenje. Jedan od načina je kombinacija gefitiniba i MTX-a. Gefitinib je prvi selektivni inhibitor receptora faktora epidermalnog rasta. Spada u citostatike, inhibira EGFR tirozin kinazu vezivanjem na vezno mjesto na koje se veže adenozin trifosfat. U ovom radu autori prikazuju upotrebu kombinacije gefitiniba sa MTX-om kod osam bolesnica kod kojih je dijagnosticirana ektopička netubarna trudnoća. Pet bolesnica imale su intersticijsku trudnoću i tri su imale ET-u u ožiljku od Carskog reza. Nivo serumskog

β -hCG-a je bio od 2458 do 48550 IU/l i šest žena su imale serumski β hCG <5000 IU/l. Primijenili su 1-2 doze MTX-a IM u dozi 50 mg/m² tjelesne površine prvi dan, uz eventualno dodavanje još jedne doze 4. Ili 7. dan sa sedam doza jednom dnevno gefitiniba 250 mg. Bolesnice su monitorirane dokle god nije nastupila rezolucija ET-e definirana kao pad serumskog β hCG-a <15 IU/l. Svih osam bolesnica bilo je uspješno tretirano ovom kombinacijom. Najčešće nuspojave su bile tranzitorne: akne, osip, proljev. Druga doza MTX-a je primijenjena kod 5/8 bolesnica. 3/5 bolesnica imale su serumski porast β -hCG-a između dana 1-4, 2/5 bolesnica su dobile drugu dozu MTX-a jer serumski β -hCG nije pao \leq 15% između dana 4-7 od tretmana. Tri žene su kasnije spontano zatrudnjele i rodile zdravu terminsku djecu, a četvrta je u vrijeme studije bila u trećem trimestru trudnoće. U zaključku dalje navode da je kombinacija MTX-a sa gefitinibom obećavajući novi pristup u liječenju netubarne ET-e osobito ako znamo da je limitirajući nivo serumskog β hCG-a za primjenu MTX-a 5000 IU/l. Ovo bi mogao biti jedan od načina da se izbjegne kirurško rješavanje netubarne ET-e i time poboljša sveukupni ishod liječenja.

Kalampokas E i suradnici (Kalampokas et al, 2015) izvještavaju o liječenju jedne bolesnice s ET-om u ožiljku miometrija nakon Carskog reza i živim embrijem sa kombinacijom MTX-a u višestrukoj dozi i mifepristona. Liječenje se provelo davanjem MTX-a 0., 7., i 14. dana 1mg/kg, ukupno 75 mg svaka doza uz mifepriston 7.dan 600 mg per os jer je embrio još bio vijabilan. Bazalni serumski β -hCG bio je 12072 IU/l i mjeren je svaki drugi dan dok titar nije pao za 50%, a nakon toga se mjerio jednom tjedno dok nisu postignute normalne vrijednosti. Jetreni i bubrežni testovi mjereni su svaki treći dan kao i kompletna krvna slika. Nakon 8 tjedana plus jedan dan od gestacije β -hCG je pao na 8923 IU/l. Rezolucija gestacijske vreće je praćena transvaginalnim UZV-om. U dvadesetom tjednu gestacije, gestacijska vreća više nije bila vidljiva. Nakon pretraživanja PubMed baze podataka autori su

zaključili da je to prvi izvještaj o liječenju ET-e u ožiljku od Carskog reza sa vijabilnim plodom primjenom MTX-a uz dodatak mifepristona. Postoji razlika u praksi između različitih ginekološko-opstetričkih zajednica i opći konsenzusi za liječenje ET-e u ožiljku od Carskog reza ne postoje. Ovo je jedno od mogućih rješenja da bi se izbjegla kirurška intervencija.

Jin-Bo LJ i suradnici (Jin-Bo et al, 2016) u svojoj retrospektivnoj studiji opisuju situaciju kada u liječenju izvanmaternične trudnoće ne možemo primijeniti MTX. To se odnosi na heterotopičnu trudnoću. Heterotopična trudnoća može biti spontana ili posljedica asistirane reproduktivne tehnologije. Po procjenama, spontanijih heterotopičnih trudnoća u općoj populaciji ima oko 1 na 30 000 trudnoća, ali sve većim korištenjem asistirane reproduktivne tehnologije i broj heterotopičnih trudnoća sasvim sigurno će rasti. Ektopična gestacijska vreća kod heterotopične trudnoće može biti prisutna na svim mjestima gdje se inače može naći. Klinička prezentacija ET-e je netipična. Česti simptom je vaginalno krvarenje, akutni abdominalni bol, hipovolemični šok, dok neke bolesnice mogu biti potpuno asimptomatske. Nivo serumskog β -hCG-a ne može pomoći u dijagnozi heterotopične trudnoće jer će pored intrauterine trudnoće on biti u referentnom rasponu za određenu gestacijsku dob. U dijagnozi heterotopične trudnoće najvažniji je transvaginalni UZV koji, uz postojanje intrauterine trudnoće, otkriva i postojanje izvanmaternične trudnoće. Procjenjuje se da više od polovine heterotopičnih trudnoća ne bude dijagnosticirano dok se ne pojave klinički simptomi koji zahtijevaju kirurško liječenje. Dakle, dijagnoza heterotopične trudnoće je zahtjevna i teška, osobito u ranom stadiju. U razdoblju od 2003.-2014. godine imali su u svojoj klinici (tercijarni medicinski centar) 64 bolesnice sa heterotopičnom trudnoćom, od toga 52 bolesnice sa živim intrauterinim plodom i te su bolesnice uključene u studiju. Bolesnice su podijeljene u tri grupe ovisno o načinu liječenja. Heterotopična trudnoća se može liječiti ekspektativno, kirurški i transabdominalnom aspiracijom gestacijske vreće ET-e pod

kontrolom UZV-a uz eventualno davanje "embryo –killing drugs" (devitalizirajuće tvari). U prvoj grupi bilo je 20 bolesnica, u drugoj 27, a u trećoj, gdje se radila aspiracija embrija, bilo je 5 bolesnica. Kod jedne je postupak ponovljen, a ostale četiri nisu trebale nikakvu dodatnu intervenciju. MTX je preporučen i upotrebljava se za konzervativno liječenje ET-e, ali se u slučajevima heterotopične trudnoće ne može upotrijebiti zbog poznate teratogenosti za živi uterini embrio. Autori zaključuju da se MTX kod bolesnica sa heterotopičnom trudnoćom ne može primijeniti ni sistemski ni lokalno. Otopina natrijeva klorida i visokopostotna glukoza su sredstvo izbora u takvim slučajevima.

Lagarce L i suradnici, (Lagarce et al, 2016) u svom članku bave se problemom teratogenosti MTX-a na trudnoće koje bi se dogodile nakon kratkog razdoblja primjene MTX-a nastojeći stvoriti preporuku za vrijeme u kojem ne bi bilo dobro da žena koja je liječena MTX-om ponovno zatrudni. Poznato je da se MTX metabolizira u derivate poliglutamata koji se u stanicama zadržava nekoliko tjedana. U svojoj prospektivnoj studiji uključili su 52 trudne žene koje su bile liječene s MTX. Medijan dobi trudnica bio je 28 (18-38), a medijan gestacijske dobi pri uključivanju u studiju bio je 7 sedmica nakon zadnje menstruacije (3-22). Vrijeme između zadnje injekcije MTX-a i koncepcije bilo je 12 do 13 sedmica i ukupna doza MTX-a bila je između 40 i 120 mg. Od 45 poznatih ishoda trudnoća bilo je 39 (87%) živorođene djece, 3 spontana abortusa (6,7%), koji su se pojavili 63. do 94. dana od primjene MTX-a, 2 elektivna dovršenja poroda i 1 ranije dovršen zbog ranije rupture plodovih ovoja, (oligohidramnion i artrogripoza). Ta žena je dobila 48 mg MTX-a 9 i 8 tjedana prije koncepcije. Između 40 živorođene djece koja su bila dalje dostupna za praćenje zabilježene su dvije velike malformacije. Jedno dijete imalo je tetralogiju Fallot (MTX 6 sedmica prije koncepcije), a drugo cerebralnu ventrikulomegaliju sa normalnim kariotipom (50 mg MTX 9 do 13 sedmica prije koncepcije). Tako je ukupni postotak velikih malformacija u promatranoj

skupini djece bio 7, 5%. U zaključku autori navode da je ova prspektivna studija pokazala kako su velike malformacije češće u promatranoj skupini djece nego u općoj populaciji, ali kako je uzorak premali za donošenje zaključaka potrebna su daljnja istraživanja za konačni zaključak koji će opovrgnuti ili prihvatiti navedenu povezanost. Ipak za sada trebalo bi prihvatiti preporuku za izbjegavanjem koncepcije unutar 3 do 6 mjeseci nakon primjene MTX-a.

9. Rasprava

U liječenju izvanmaternične trudnoće koristimo se kirurškim, medikamentoznim i ekspektativnim načinom liječenja. Svaki postupak ima svoje indikacije, kontraindikacije i algoritam probira.

Kriteriji za odabir bolesnica za medikamentozno liječenje su: zdrava bolesnica hemodinamski stabilna, β -hCG manji od 5000 IU/l, isključena intrauterina trudnoća, tubarna trudnoća manja od 4 cm, nema znakova rupture tube, razina P4 u serumu manja od 40 nmol/l. Medikamentozno liječenje se može primijeniti sistemski i lokalno. Za liječenje izvanmaternične trudnoće danas je u općoj upotrebi citostatik MTX, primijenjen sam, što je daleko najčešće, ili u kombinaciji s mifepristonom. MTX se može davati sistemski kao jednokratna doza, uz ponovljenu nakon tjedan dana (ako pad β -hCG-a nije zadovoljavajući) ili se može dati nekoliko doza, najčešće 4, uz dodatak leukovorina za smanjenje nuspojava.

Medikamentozno liječenje izvanmaternične trudnoće pruža brojne pogodnosti kod bolesnica koje se mogu na takav način liječiti i izbjeći operaciju i sve komplikacije koje mogu doći nakon toga. Ali moramo biti svjesni da i takav način liječenja nosi u sebi rizik brojnih nuspojava. Zato svaku bolesnicu moramo ozbiljno razmotriti i procijeniti što je za nju najpovoljnije. Do sada su uglavnom etablirane osnovne postavke što se tiče odabira bolesnica i određenog modaliteta liječenja, ali kao i u svakom medicinskom postupku postoje činjenice koje nisu možda do kraja općeprihvaćene i etablirane. To se osobito odnosi na neka složenija stanja gdje možemo naći stanovite razlike u pristupu pojedinih ginekološko-opstetričkih zajednica. Postoje brojni izvještaji iz različitih medicinskih centara o upotrebi MTX-a za liječenje izvanmaternične trudnoće koji su u radu izneseni.

Gervaise i suradnici izvještavaju o usporedbi primjene MTX lokalno transvaginalno pod kontrolom UZV-a i sistemskog davanja MTX-a. Zanimljivo je da je grupa bolesnica koje su tretirane lokalno s MTX-om imala veći serumski β -hCG i da su u toj grupi imali bolji rezultat koji je postignut sa ukupnom manjom dozom MTX-a. Manja količina MTX-a znači manju mogućnost ozbiljnijih nuspojava, ali je lokalno davanje MTX-a svakako složeniji i zahtjevniji postupak i to je vjerojatni razlog zašto se češće ne koristi. Barnhardt i suradnici 2003. godine donose i protokol za liječenje izvanmaternične trudnoće sa jednostrukom i višestrukim dozama MTX-a. Istražili su 20 studija sa jednostrukom dozom i 6 studija sa ponavljanim dozama i zaključili da je kod jednostruke doze uspješnost bila 88%, a kod ponavljanih doza uspješnost izliječenja je bila 93%. Jednaki rezultat donose Murray i suradnici, dvije godine kasnije u svom velikom preglednom istraživanju gdje su našli da je uspješnost jednostuke doze MTX-a bila 88%, a ponavljanih doza 93%. Dakle, dva velika istraživanja dala su isti rezultat. Jedna doza nosi i manju učestalost nuspojava, ne zahtijeva dodavanje leukovorina, sveukupno ima i nižu cijenu, ali u slučajevima relativnih kontraindikacija kao što je visoki serumski β -hCG i prisustvo fetalne srčane aktivnosti treba primijeniti višestruke doze. Stalna je težnja da se rezultati liječenja s MTX poboljšaju, tako da Rosenberg P i suradnici 2003. godine izvještavaju o kombinaciji MTX-a s mifepristonom. Nisu imali statistički značajnu razliku između grupe bolesnica liječenih s kombinacijom MTX-a i mifepristona nasuprot grupi bolesnica liječenih s MTX-om i placebo, ali su zapazili da kada je nivo P4 bio ≥ 10 ng/l da je uspješnost kombinacije MTX-a i mifepristona bila veća nego kombinacija MTX-a i placeba. Zaključuju da bi kombinaciju MTX-a i mifepristona trebalo koristiti u slučajevima visokih vrijednosti serumskog P4. Loseau i suradnici naglašavaju važnost dobrog odabira bolesnica za medikamentozno liječenje izvanmaternične trudnoće. Što je niži β -hCG pri početku liječenja to je veći uspjeh

medikamentozne terapije. Mol i suradnici 2000. godine napravili su sistematski pregled literature i meta-analizu uspoređujući rezultate kirurškog, medikamentoznog i ekspektativnog načina liječenja izvanmaternične trudnoće. Time su pregledno dali dotadašnje spoznaje o metodama koje su općeprihvaćene kao uobičajena klinička praksa. Laparoskopija je metoda izbora za kirurški način liječenja, iako postoji veća mogućnost perzistentnog trofoblasta kod učinjene salpingostomije što se može prevenirati sa profilaktičkom dozom MTX-a primijenjenom postoperativno. Sistemski davan MTX, u kombinaciji s neinvazivnim metodama dijagnostike, pruža opciju za potpuno neinvazivno vođenje određenih skupina bolesnica. Smatraju da jedino sistemski MTX u fiksiranoj višestrukoj dozi pokazuje zadovoljavajući uspjeh u odnosu na laparoskopsku salpingostomiju. Ovaj način liječenja preporučuju samo kod žena koje imaju serumski β -hCG <1500 IU/l. Autori zaključuju da imaju premalo podataka o tome da mogu dati konačno relevantno mišljenje o jednostrukoj i višestrukoj dozi MTX-a i da su potrebna daljnja istraživanja osobito u odnosu na dodatak mifepristona. Zanimljivo da nisu dali nikakav jasan zaključak za ekspektativan način liječenja u odnosu na sistemsko liječenje malim dozama MTX-a, ali ostavljaju mogućnost da žene s niskom koncentracijom serumskog β -hCG (<1500 UI/l) ne bi trebale biti ni s čim tretirane. Kod takvih bolesnica postoji jako velika vjerojatnost spontane rezolucije.

Do sada je bilo govora o liječenju izvanmaterničnih trudnoća tubarnoga sijela koje su i daleko najčešće. Ali kako liječiti ET-u rijetke lokalizacije kao npr. ovarijsku ili kornualnu trudnoću ili trudnoću u ožiljku od Carskog reza? Ovarijska trudnoća je rijetka, ali znamo da korištenje IUD-a povećava incidenciju te se u budućnosti očekuje porast. Postoji razlika u praksi između različitih ginekološko-opstetričkih zajednica i opći konsenzusi za sada nisu postignuti. Wen-Hsiang i suradnici prikazuju slučaj jedne bolesnice koja je imala ovarijsku trudnoću, serumski β -hCG na dan uključenja terapije bio je 1755 IU/l. Primijenjen je režim liječenja s

MTX-om u više doza uz dodatak leukovorina, ali je deseti dan od terapije došlo do ruptуре ovarijske trudnoće i bolesnica je morala biti podvrgnuta hitnom operacijskom zahvatu. Stoga autori zaključuju da je metoda izbora za ovarijsku trudnoću laparoskopija. Drugi slučaj ET-e rijetke lokalizacije, kornualna trudnoća, prikazuju Yi-Wen i suradnici. Unatoč liječenju s MTX- serumski β -hCG nije opadao i oni su se odlučili za laparoskopiju. Znači kod ET-e rijetke lokalizacije treba biti osobito oprezan pa i kod nižih vrijednosti serumskog β -hCG-a treba razmotriti mogućnost kirurškog liječenja kao prvu opciju. Nasuprot ovome Kalampokas i suradnici izvještavaju o uspješnom liječenju bolesnice primjenom MTX u višestrukoj dozi uz mifepriston s trudnoćom u ožiljku miometrija od Carskog reza i to uz relativno visoki serumski β -hCG i vijabilan plod. Zanimljiv je i izvještaj Homea i suradnika o liječenju ektopične netubarne trudnoće s kombinacijom MTX-a i gefitiniba. Oni su liječili osam bolesnica medikamentozno s kombinacijom MTX-a i gefitiniba i svih osam bilo je uspješno izliječeno s tim da je pet bolesnica dobilo ponovljenu dozu MTX-a. Nedostatak ove studije je da ima premali broj bolesnica da bi je kao takvu mogli prihvatiti kao prvi izbor u liječenju netubarne ET-e za svaki pojedini slučaj, ali svakako pruža mogućnost koju jedan kliničar mora imati na umu pri odabiru adekvatnog liječenja za svoje bolesnice. Svakako da nakon ovih izvještaja, koji su i kontradiktorni, ne možemo napraviti nikakav generalni zaključak. Možemo jedino zaključiti da su potrebna daljnja istraživanja u nastojanju da bolesnicama s netubarnom ET-om pružimo najbolju medicinsku skrb.

NM van Mello i suradnici proveli su randomiziranu komparativnu studiju o tome treba li liječiti ET-u ili trudnoću nepoznate lokalizacije s niskom serumskom koncentracijom ili platoon β -hCG-a s MTX-om ili ekspektativno. S obzirom da je 59% bolesnica liječenih ekspektativno nasuprot 76% bolesnica koje su primile MTX imalo primarni ishod pad serumskog β -hCG-a na nedektabilne vrijednosti bez bilo kakve druge intervencije, zaključuju

da bi to trebala biti metoda izbora da bi se tako izbjeglo davanje MTX-a i rizik od nuspojava. Ipak ostaje činjenica da u skupini bolesnica liječenih ekspektativno primarno je izliječeno samo 2/3 bolesnica, znači jedna trećina je morala pristupiti nekom drugom obliku liječenja što smatramo značajnim nedostatkom.

Postoji i situacija kada u liječenju ET-e nikako ne smijemo primijeniti MTX ni sistemski ni lokalno. To je stanje heterotopične trudnoće kada MTX ne smijemo primijeniti zbog poznate teratogenosti za zdravi intrauterini embrio. Jin Bo i suradnici prikazuju svoju retrospektivnu studiju u kojoj su primijenili ekspektativno liječenje, kirurško i transabdominalnu aspiraciju gestacijske vreće ET-e pod kontrolom UZV-a kod bolesnica koje su imale heterotopičnu trudnoću.

Postavlja se i pitanje kako što ranije saznati hoće li primijenjeno liječenje s MTX-om biti uspješno. Uobičajena praksa je da se serumski β -hCG određuje 7. dan nakon aplikacije MTX-a. Skubisc i suradnici objavljuju retrospektivnu kohortnu studiju o visini serumskog β -hCG-a između dana 0-4 kao prediktor koji govori o uspješnosti liječenja što smatramo značajnim napretkom u probiru bolesnica kod kojih će liječenje biti uspješno, odnosno vjerojatno neuspješno. Utvrdili su da pad serumskog β hCG-a u danima 0-4 je dobar biomarker test koji ima prediktivnu vrijednost za procjenu uspjeha terapije, dok porast serumskog β hCG-a je manje značajan za procjenu konačnog ishoda.

Zanimljivo je i istraživanje naših stručnjaka, Kasuma i suradnika sa Klinike za ženske bolesti i porode KBC Zagreb koji su analizirali uspješnost i pouzdanost liječenja MTX kroz protokol pojedinačne i dvostruke doze u slučajevima izvanmaternične trudnoće tijekom petogodišnjeg razdoblja. Zaključili su da su početne vrijednosti β -hCG-a i P4 bile obrnuto proporcionalne s uspješnošću medikamentoznog liječenja u odabranoj skupini bolesnica i da su važni prediktori

u liječenju izvanmaternične trudnoće pomoću MTX-a. To se podudara s istraživanjem Loseaua i suradnika koji su također zaključili da što je niži serumski β -hCG pri početku liječenja to je veći uspjeh medikamentozne terapije.

Liječenje MTX nosi u sebi rizik od brojnih nuspojava. MTX je citostatik i u terapiji nosi sve one opasnosti koje sa sobom nosi citostatska terapija. Zato se može primijeniti samo kod zdrave trudnice uz nadzor laboratorijskih vrijednosti krvnih testova, jetrenih i bubrežnih testova i uz nadzor kliničke slike. Dasari i Sagili izvještavaju o bolesnici koja je razvila po život opasne komplikacije nakon primjene MTX-a u višestrukoj dozi. Njeno stanje progrediralo je do sepse i multiorganskog zatajenja, zahtijevalo je liječenje u JIL-u uz primjenu respiracijske potpore. Autori zaključuju da je široko prihvaćena praksa liječenja izvanmaternične trudnoće s MTX-om kao jednostruka, dvostruka i terapija u više doza i da su izvješća o ozbiljnim komplikacijama vrlo rijetka. Ovo nas navodi na vrlo ozbiljno promišljanje i ozbiljan pristup u probiru bolesnica za terapiju MTX-om. Pitanje je imamo li vremena sačekati medicinski nalaz genetičke obrade ako naš medicinski centar i ima mogućnosti za određivanje MTHFR 2 mutacije jer mi moramo liječiti odmah i bez odlaganja. Kako ćemo znati postoji li genetski polimorfizam u metaboličkom putu folata koji se odnosi na klirens MTX-a? Svakako, bitno je pažljivo uzeti anamnezu o konkomitantnom uzimanju lijekova kao što su trimetoprim i sulfametoksazol ili inhibitori protonske pumpe. Ako smo i kad smo primijenili MTX računajući na primjenu višekratnih doza trebamo pažljivo monitorirati eventualne nuspojave i na osnovu toga odlučiti o daljnjem liječenju.

Važan medicinski aspekt je i cijena pojedinog medicinskog postupka i načina liječenja. Westaby i suradnici iznose pretpostavku da povećano kliničko iskustvo sa MTX-om reducira cijenu liječenja u odnosu na kirurški način liječenja. Smatraju da je povećana cijena liječenja s

MTX-om povezana s terapijskim neuspjehom i posljedično izvedenim kirurškim zahvatom kod bolesnica čiji je serumski nivo β -hCG-a ≥ 1500 IU/l. Zbog toga je potrebno identificirati klinička stanja i biomarkere koji su prediktori uspješnog liječenja s MTX-om da bi se u budućnosti smanjila cijena liječenja s MTX-om kao i upotreba dodatnih medicinskih tretmana koji reduciraju terapijski neuspjeh. Zato su potrebna daljnja klinička istraživanja u obliku randomiziranih kliničkih studija i meta-analiza za konačnu evaluaciju metode liječenja izvanmaternične trudnoće s MTX-om.

Neosporno je da je liječenje izvanmaternične trudnoće s MTX-om vrlo učinkovito, smanjuje broj operacijskih postupaka i svih komplikacija koje iz toga mogu proisteći, poboljšava ishod kasnije fertilitnosti. S obzirom na to da MTX spada u grupu citostatika moramo se pitati kako prolaze bolesnice koje nakon više doza MTX-a moraju biti operirane. Zaraštavaju li kod njih operacijske rane sporije, imaju li češće postoperacijske infekcije? U do sada dostupnoj literaturi nismo našli podataka o ovom problemu. Zato je vrlo važno dobro odabrati bolesnice i imati protokol liječenja za pojedina stanja da bi uspjeh liječenja s MTX-om bio što uspješniji uz što manje nuspojava i što manje izvedenih operacija.

Drugo vrlo važno pitanje je ishod trudnoća nakon primjene MTX-a. To se prvenstveno odnosi na teratogenost MTX-a i njegovog derivata poliglutamata koji se zadržava u tkivima nekoliko tjedana. Lagarke i suradnici publicirali su 2016. vrlo zanimljiv članak o praćenju ishoda 45 trudnoća nakon primjene MTX-a. U promatranoj grupi žena bilo je 6,7% spontanih abortusa, a među djecom bile su dvije velike malformacije (tetralogija Fallot i cerebralna ventrikulomegalija s urednim kariotipom). Uzorak je premali da bi se stvorili čvrsti zaključci i autori smatraju da su potrebna daljnja istraživanja da bi se opovrgla ili dokazala pretpostavka

o teratogenosti prethodno primijenjenog MTX-a, ali daju preporuku da se izbjegne koncepcija u razdoblju od 3 do 6 mjeseci nakon primjene MTX-a.

10. Zaključak

Izvanmaternična trudnoća je svaka trudnoća koja nastaje implantacijom oplodnog jajašca izvan kavuma maternice. Učestalost ET-e je između 0,25-1,4% svih trudnoća. Pojavnost ET-e je u porastu unatrag posljednjih nekoliko desetljeća, no danas se smatra, prema najnovijim epidemiološkim istraživanjima, da je dosegla plato. U većini slučajeva nastaje u jajovodu (95-98%). Osim u jajovodu, zametak se može implanirati u jajniku, trbušnoj šupljini, u vratu maternice, intramuralno i u atretični rog maternice. Razlog zašto se zametak implantira na mjesto koje za to priroda nije odredila i dalje je nepoznat, ali očito svaka patologija reproduktivnih organa žene i male zdjelice može tome pridonijeti. Izvanmaternična trudnoća ima različite simptome ovisno o tome prezentira li se u akutnom ili subakutnom obliku. Akutni oblik predstavlja rupturu stijenke jajovoda na mjestu gdje se dogodila implantacija zametka i može se prezentirati teškim intraabdominalnim krvarenjem što zahtijeva promptnu kiruršku intervenciju i rješavanje hemoragičnog šoka. Subakutni oblik tubarne trudnoće je znatno češći i javlja se u oko 75-80 % slučajeva. Osim kliničkih znakova za postavljanje dijagnoze se služimo i biokemijskim biljezima, od kojih su najvažniji β -hCG i P4 koji su značajno niži kod ET-e. Transvaginalni UZV i CD su uz β -hCG najpouzdanije dijagnostičke metode. Izvanmaterničnu trudnoću možemo liječiti kirurški, medikamentozno i ekspektativno. Svaki način zahtijeva posebni odabir bolesnica prema etabliranim pravilima struke i adekvatno praćenje. Cilj je izliječiti bolesnicu sa što manje nuspojava i dati što veću šansu za kasniju normalnu uterinu trudnoću, uvijek vodeći računa o omjeru cijene liječenja i učinkovitosti. U oko 25% rano dijagnosticiranih tubarnih trudnoća, nakon probira po određenim kriterijima, možemo primjeniti konzervativno liječenje medikamentima. U medikamentoznom liječenju istraživano je više medikamenata, ali se najviše upotrebljava

citostatik MTX, antagonist folne kiseline, sam ili iznimno u kombinaciji sa RU 486 (mifepriston). MTX se može primijeniti sistemski ili lokalno, direktno u gestacijsku vreću pod kontrolom UZV-a ili laparoskopski. Sistemski se može davati u jednostrukoj dozi, ponovljenoj dozi i višekratno uz davanje leukovorina za smanjenje toksičnosti. MTX bi trebalo primjenjivati u slučajevima kada je tubarna trudnoća u promjeru manja od 4 centimetra, u slučajevima kada se klinički ne osjeća bolnost, u situacijama kod bolesnica koje su ranije više puta operirane (opasnost od priraslica!), kada u ultrazvučnoj obradi kod niskog, a naročito oscilirajućeg hCG-a ne možemo locirati trudnoću (trudnoća nepoznate lokalizacije). Uspješnost liječenja je to veća što je β -hCG vrijednost na početku bila niža, dok kod početnih razina β -hCG-a većih od 1000-1500 IU/l treba dobro promisliti hoćemo li uopće primijeniti MTX. Primjenom MTX-a moguće je postići izlječenje kod pravilno odabranih bolesnica do 93% što ga čini iznimno učinkovitim lijekom jer se na taj način može izbjeći operacijski način liječenja.

Što se tiče samog praćenja uspjeha liječenja predlagano je mjerenje koncentracije β -hCG-a četvrti dan nakon primjene MTX-a, međutim to nije dalo statistički značajne rezultate te se prema današnjem protokolu za predviđanje ishoda β -hCG mjeri sedmi dan od primjene MTX-a i za uspjeh terapije govori pad β -hCG-a od 20% i više od početne vrijednosti.

Također, postavilo se i pitanje mogućeg teratogenog učinka MTX-a na buduće trudnoće, ali odgovor na to pitanje zasada se još ne zna jer su istraživanja u tijeku, ali se ne preporuča koncepcija unutar 3 do 6 mjeseci od primjene MTX.

Ovaj diplomski rad je pregled dosadašnjih stavova o medikamentoznom liječenju izvanmaternične trudnoće i protokola medikamentoznog liječenja. U raspravi se može uočiti da nijedan aspekt medikamentoznog liječenja izvanmaternične trudnoće nije savršen i da u

svakom ima prostora za unaprijeđenje, počevši od same dijagnostike, kriterija za odabir bolesnica za medikamentozno liječenje, mogućeg individualnog doziranja MTX-a ili primjene kombinacije lijekova, bržeg predviđanja ishoda i na kraju pitanja toksičnosti i teratogenosti. U kojem smjeru će se protokol mijenjati i kako će liječenje izgledati u budućnosti, zasad možemo samo predviđati, a na znanosti i budućnosti je da nam odgovore.

11. Zahvala

Veliko hvala prof. dr. sc. Miru Kasumu koji me je svojim profesorskim radom zainteresirao za ginekološku problematiku, potaknuo da za temu svog diplomskog rada odaberem upravo opisanu problematiku izvanmaternične trudnoće, a najviše mu hvala što me je vodio i savjetovao tijekom cijele izrade mog diplomskog rada.

Posebno hvala mojoj obitelji, mojoj majci koja mi je i na životnom i stručnom području najveći učitelj, mom ocu za sve ispite koje je sa mnom prolazio i položio, mojoj sestri koja mi je uvijek bila više od sestre i barbi Ivici čiji me je umjetnički izražaj uvijek motivirao i naučio da sve što radimo treba biti umjetnost.

12. Literatura

Gervaise A, Capella-Alouc S, Audibert F, Rongieres-Bertrand C, Vincent Y, Fernandez H (2003) Methotrexate for the Treatment of Unrupted Tubal Pregnancy: A Prospective Nonrandomised Study. JSLS, Vol 7; 233-238.

Dasari P, Sagila H (2012) Life-threatening complications following multidose methotrexate for medical management of ectopic pregnancy, BMJ Case Reports, doi: 10.1136/bcr-03-2012-6023.

Home AW, Skubisz MM, Tong S, Duncan WC, Neil P, Wallace EM, Johns TG (2014) Combination gefitinib and methotrexate treatment for non tubal ectopic pregnancies: a case series, Hum Reprod Jul; 29(7): 1375-1379, doi:10.1093/humrep/deu091.

Hoover K, Tao G, Kent CK (2010) Trends in diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. Obstet Gynecol, 115:495-502.

Kalampokas E, Boutas I, Panoulis C, Kalampokas T (2015) Novel Medical Therapy of Cesarean Scar Pregnancy With a Viable Embryo Combining Multidose Methotrexate and Mifepristone, Medicine (Baltimore) 94(41): e 1697, doi:10.1097/MD1697.

Lagarce L, Bernard N, Carlier P, Phelipot-Lates S, Perault-Pochat MC, Drablier G, Boumeau-Martin D, Laine-Cessac P, Therapie. 2016 Sep;71 (4):389-94. doi:10.16/j.2015.12.005. Epub 2016. Feb 15.

Li JB, Kong LZ, Yang JB, Niu G, Fan L, Huang JZ, Chen SQ, (2016) Management of Heterotopic Pregnancy, Medicine (Baltimore) 95(5):e2570, doi:10.1097/MD2570.

Lipscomb GH, McCord ML, Stoval TG, Huff G, Portera SG, Ling FV (1999) Predictors of succes of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. N England J Med 341:1974-1978.

Lozeau AM, Potter B (2005) Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy. American Family Phisican, Vol 72, Number 9; 1719-1727.

Kasum M, Orešković S, Šimunić V, Ježek D, Tomić V, Tomić J, Gall V, Mihaljević S (2012) Treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. ActaClin Croat 51:543-548.

Melcer Y, Smorgick N, Vaknin Z, Mendlovic S, Raziel A, Maymon R (2015) Primary Ovarian Pregnancy: 43 Years Experience in a Single Institute and still a Medical Challenge. IMAJ, Vol 17; 687-690.

Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T(2008) Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. CMAY Oct.11: 173-181.

Mol F,Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Hajenius PJ (2008) Current evidence on surgery, sistemic methotrexate and expectant management in the treatement of tubal ectopic pregnancy: a sistematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update , Vol 14, No.4 pp.309-319, doi:10.1093/humupd/dmo012.

Rozenberg P,Chevret S, Camus E, de Tayrac R, Garbin O, de Poncheville L,Coiffic J, Lucot JP, Le Goueff F, Tardif D, Alouche C, Fernandes H (2003) Medical treatment of ectopic pregnancies: a randomised clinical trials comparing methotzrexate-mifepristone and methotrexate-placebo. Hum Reprod Sep; 18(9):1802-8.

Sivalingam N V, Duncan WC, Kirk E, Shephard LA, Horne AW (2011) Diagnosis and management of ectopic pregnancy. J Fam Plann Reprod Health Care, October; 37(4) 231-240.

Skubisz MM, Lee J, Wallace EM, Tong S (2011) Decline in β hCG levels between days 0 and 4 after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy predicts treatment success: a retrospective cohort study. Obstetrics&Gynaecology, December, Vol 118, Issue 13:1665-1668.

Speroff L, Glass RH, Kase NG, 1999: Ectopic Pregnancy, Speroff L, Glass RH, Kase NG Clinical Gynecology, Endocrinology and Infertility, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, str.1151

Tong S, Skubisz MM, Horne AW (2014) Molecular diagnostics and therapeutics for ectopic pregnancy. Mol Hum Reprod 21(2): 126-135.

Van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, Van Wely M, Adrianse A H, Bos EA, Dijkman AB, Bayram N, Emanuel MH, Friedrich J, Van der Leeuw-Harmsen L, Lips JP, Van Kessel MA, Ankum WM, Van der Veen F, Mol BW, Hajenius PJ (2013) Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomised comparison. Human Reproduction, Vol. 28: 60-67.

Westaby DT, Wo O, Duncan WC, Critchley H, Tong S, Horne WA (2012) Has increased clinical experience with methotrexate reduced the direct costs of medical management of ectopic pregnancy compared to surgery? BMC Pregnancy and Childbirth, 12:98-104.

13. Životopis

Rođena sam u Splitu 26. srpnja 1992. godine. Osnovnu školu završila sam u Trogiru, a svoje srednjoškolsko obrazovanje nastavila sam u Prirodoslovnoj matematičkoj gimnaziji u Splitu. Medicinski fakultet u Zagrebu sam upisala 2011./2012. Trenutno sam studentica 6. godine. Bila sam demonstrator na Katedri za kemiju i biokemiju 2012./2013. i na Katedri za patofiziologiju u 2016./2017.

Jako sam zainteresirana za kliničku medicinu općenito, a posebno područje moga interesa za sada je ginekologija, jedinica intenzivnog liječenja te liječenje akutne i kronične boli u okvirima anestezije.